

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平3-255037

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 47/14  
8/48  
9/52  
31/70

識別記号

ABE  
ABF  
ACS

庁内整理番号

ESN  
7624-4C  
7624-4C  
7624-4C  
7431-4C  
7431-4C  
7431-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)11月13日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 グリチルリチン製剤

⑯ 特 願 平2-52350

⑰ 出 願 平2(1990)3月2日

⑱ 発 明 者 森 田 隆 和 大阪府豊中市北桜塚3丁目6番8号 北桜塚パークハイム302号

⑲ 発 明 者 三 田 四 郎 兵庫県芦屋市東山町7丁目26番304号

⑲ 発 明 者 河 嶋 洋 一 京都府京都市西京区大原野西境谷町3丁目8番54号

⑳ 出 願 人 参天製薬株式会社 大阪府大阪市東淀川区下新庄3丁目9番19号

㉑ 代 理 人 弁理士 滝川 敏雄

明 細 書

1. 発明の名称

グリチルリチン製剤

2. 特許請求の範囲

グリチルリチンまたはその塩類に脂肪酸グリセリドを配合し、腸溶性皮膜で被覆することを特徴とするグリチルリチン製剤。

3. 発明の詳細な説明

「産業上の利用分野」

本発明は血中への移行性を高めたグリチルリチン製剤に関する。

「従来技術、発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段」

グリチルリチンまたはその塩類は単独もしくはアミノ酸などと配合し、肝炎、肝臓障害などの肝疾患、薬疹やアレルギー性気管支炎などのアレルギー性疾患や各種の炎症の治療に経口剤や注射剤の形で用いられている。

ところが、経口投与では胃酸による分解や肝臓での初回通過効果による代謝のため、血中に

グリチルリチンが検出されないと報告されている(治療学、7(5)704(1981))。また、注射剤では肝疾患の患者のように長期間に及ぶ投与が必要な場合には患者の負担が大きいものとなる。一方、最近直腸内投与の製剤も報告されている(特開平1-294619号)が、患者にとってその取扱いがもつとも簡単であるのは経口剤であることから、経口剤の投与によりグリチルリチンの血中濃度を上げる方法について検討する必要があつた。

「発明の開示」

本発明はグリチルリチンまたはその塩類に脂肪酸グリセリドを配合し、腸溶性皮膜で被覆することを特徴とするグリチルリチン製剤に関する。

上記の塩としては、医薬品として許容されるものであればよく、例えばカリウム、ナトリウムなどの金属塩、アンモニウム塩などが挙げられる。

グリチルリチンまたはその塩類は単独もしくはアミノ酸などと配合し、肝炎、肝臓障害などの肝疾患、薬疹やアレルギー性気管支炎などのアレルギー性疾患の治療に経口剤や注射剤の形で用いられている。

び一性疾患や各種の炎症の治療に経口剤や注射剤の形で用いられている。

ところが、経口投与では胃酸による分解や肝臓での初回通過効果による代謝のため、血中にグリチルリチンが検出されないと報告されている(治療学、7(5)704(1981))。また、注射剤では肝疾患の患者のように長期間に及ぶ投与が必要な場合には患者の負担が大きいものとなる。一方、最近直腸内投与の製剤も報告されている(特開平1-294619号)が、患者にとってその取扱いがもつとも簡単であるのは経口剤であることから、経口剤の投与によりグリチルリチンの血中濃度を上げる方法について検討する必要がある。あつた。

そこで、本発明者らはこの問題について鋭意検討した結果、グリチルリチンまたはその塩類(以下グリチルリチンと総称する)に脂肪酸グリセリドを配合し、腸溶性皮膜を被覆した製剤を用いることにより、グリチルリチンの血中濃度を上げることができることを見いだした。

本発明製剤の消化管での吸収を調べるためラッ

- 3 -

テアリン酸、カプリル酸やカプリン酸などのような中鎖の脂肪酸のモノグリセリド、ジグリセリドまたはトリグリセリドなどが挙げられる。また、これらの脂肪酸グリセリドの混合物を用いてもよい。

本発明における腸溶性皮膜は薬剤に通常用いられているものであればよく、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートなどが挙げられる。

本発明製剤の剤型としては、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などが挙げられる。

本発明のグリチルリチン製剤は既知の製法を用いて調製すればよく、例えばカプセル剤であればグリチルリチンに脂肪酸グリセリドを加え、必要に応じて賦型剤、結合剤、滑沢剤、界面活性剤、安定化剤、溶解補助剤、防腐剤、融点調節剤等を加えてカプセルに充填し、これに腸溶性皮膜を被覆すればよい。また、あらかじめ腸溶性皮膜を被覆したカプセルに充填するか、腸溶性皮膜を被覆

- 5 -

トを用いた実験を行つた。詳細なデータについては吸収実験の項で述べるが、グリチルリチンを生理食塩水に溶解したものを胃または十二指腸内に投与しても血中にはグリチルリチンはほとんど検出されなかつた。又、グリチルリチンを脂肪酸グリセリドに分散させたものを胃に投与しても血中にはグリチルリチンは検出されなかつた。一方、グリチルリチンを脂肪酸グリセリドに分散させたものを十二指腸内に投与したものでは血中にグリチルリチンが検出された。この結果はグリチルリチンが直接腸内に投与されかつ、界面活性作用を有する脂肪酸グリセリドに分散させればその吸収促進効果によりグリチルリチンが吸収されることを示している。そこで本発明者らはグリチルリチンに脂肪酸グリセリドを配合し腸溶性皮膜を被覆しておけば、この皮膜が十二指腸で溶解するため、グリチルリチンが十二指腸や小腸で速やかに吸収されて血中に移行し、グリチルリチンの効果を有効に発揮できることを見いだした。

本発明における脂肪酸グリセリドとしては、ス

- 4 -

した顆粒をカプセルに充填してもよい。

本発明製剤におけるグリチルリチンと脂肪酸グリセリドとの配合比は脂肪酸グリセリドの種類によつて異なるが、好ましくは10:1~1:10.0で、より好ましくは1:1~1:10.0である。

グリチルリチンはグリシン、メチオニン、システインなどのアミノ酸との配合剤でも市販されていることから、本発明製剤においてもこれらのアミノ酸など他の薬効成分を加えて配合剤としてもよい。

本発明におけるグリチルリチン含量は薬効が発現できる量であれば特に制限はなく、症状、年齢等によつて異なるが、好ましくは1回量が10~500mgで、1日1~数回投与することができる。

以下に製剤の実施例を示す。

「実施例」

実施例1(カプセル剤)

処方1

グリチルリチン	モノアンモニウム塩	80mg
インバイター	742	320mg

- 6 -

ヒドロキシプロピルメチル  
セルロースフタレート 60mg

## 製造方法

グリチルリチンモノアンモニウム塩 80mg をカプリル酸とカプリン酸のモノグリセリド、ジグリセリド、トリグリセリドの混合物であるインバイター742(商品名:ダイナマイトノーベル社) 320mg に分散させた後、1号カプセルに充填する。ゼラチンを用いてかん合部をシールした後、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートを塩化メチレンとエタノールの混液に溶解したものをを用い被覆した。

## 処方2

グリチルリチン モノアンモニウム塩 80mg  
インバイター742 320mg  
ヒドロキシプロピルメチル  
セルロースアセテートサクシネート 60mg

## 製造方法

グリチルリチンモノアンモニウム塩 80mg をインバイター742 320mg に分散させる。ヒドロ

- 7 -

酸マグネシウムを混合した。

同様の方法を用いて下記処方のカプセル剤を調製した。

## 処方4

グリチルリチン ジカリウム塩 75mg  
メチオニン 75mg  
グリシン 100mg  
ステアリン酸モノグリセリド 100mg  
乳糖 100mg  
軽質無水ケイ酸 50mg  
ヒドロキシプロピルセルロース 5mg  
ステアリン酸マグネシウム 10mg  
ヒドロキシプロピルメチル  
セルロースフタレート 25mg

## 実施例3(軟カプセル剤)

## 処方5

グリチルリチン 40mg  
インバイター742 200mg  
安息香酸ブチル 0.24mg  
安息香酸プロピル 0.16mg

- 9 -

キシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートを用いて成型した腸溶性の空カプセルに分散液を充填した。

## 実施例2(顆粒剤)

## 処方3

グリチルリチン モノアンモニウム塩 80mg  
ステアリン酸モノグリセリド 100mg  
乳糖 100mg  
軽質無水ケイ酸 50mg  
ヒドロキシプロピルセルロース 5mg  
ステアリン酸マグネシウム 10mg  
ヒドロキシプロピルメチル  
セルロースフタレート 25mg

## 製造方法

粉砕したグリチルリチンモノアンモニウム塩、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖、軽質無水ケイ酸をヒドロキシプロピルセルロースの水溶液を用い造粒した後、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートの塩化メチレン-エタノール混液を用いて皮膜を被覆した。最後に、ステアリン

- 8 -

ゼラチン 100mg  
ヒドロキシプロピルメチル  
セルロースフタレート 60mg

## 製造方法

グリチルリチンモノアンモニウム塩、安息香酸ブチル、安息香酸プロピルをインバイター742に分散させる。この分散液をゼラチン軟カプセルに充填後、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのアセトン-エタノール混液で被覆した。

同様の方法を用いて下記処方の軟カプセル剤を調製した。

## 処方6

グリチルリチン 20mg  
インバイター742 200mg  
安息香酸ブチル 0.5mg  
ゼラチン 100mg  
ヒドロキシプロピルメチル  
セルロースフタレート 60mg

〔収収試験〕

- 10 -

T. Nishihataらの方法(J. Pharm. Pharmacol. 38, 69(1986)) に じて、本発明製剤の消化管での吸収を調べた。

(実験方法)

グリチルリチン モノアンモニウム塩をインバイター742に分散させたものを調製し、エーテル麻酔下のラットの十二指腸内に投与した。比較のため、上記調製物を胃内に投与したもの、及びグリチルリチンモノアンモニウム塩の水溶液(生理食塩液に溶解)を胃もしくは十二指腸内に投与したものも同様の実験を行った。

投与後腹部静脈より経時的に採血し、血漿中のグリチルリチンの濃度をHPLCにより定量した。尚、グリチルリチンの投与量はいずれも20mg/Kgとした。

(実験結果)

表1 血漿中のグリチルリチン濃度( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

	投与部位	投与後の時間			
		0.25	0.5	1.0	2.0
インバイターに分散	十二指腸	8.7	13.9	18.9	3.1
インバイターに分散	胃	N.D	N.D	N.D	N.D
水溶液	十二指腸	N.D	N.D	N.D	N.D
水溶液	胃	N.D	N.D	N.D	N.D

以上のようにグリチルリチンをインバイターに分散させ胃に投与したもの、グリチルリチンを水溶液で投与したものはいずれも血漿中にはグリチルリチンがほとんど検出されなかつた。一方、グリチルリチンをインバイターに分散させ十二指腸内に投与したものは、他と比較してはるかに多くのグリチルリチンが血漿中に検出されることがわかつた。

このことから本発明製剤が優れた吸収性を示すことが明らかになつた。

「発明の効果」

本発明により、グリチルリチンに脂肪酸グリセ

- 11 -

リドを配合し、腸溶性皮膜を被覆した製剤にすれば経口投与においても、グリチルリチンが十二指腸や小腸で速やかに吸収されて血中に移行し、グリチルリチンの血中濃度を上げることができるという効果を示すものである。

出願人 参天製薬株式会社  
代理人 滝川敏雄

- 12 -

- 13 -